

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 24 janvier 2001 (24.01.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01365	Référence du dossier du déposant ou du mandataire H25798C1MLR
Date du dépôt international (jour/mois/année) 19 mai 2000 (19.05.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 19 mai 1999 (19.05.99)
Déposant BENNIS, Abderrahim etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

06 décembre 2000 (06.12.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
 34, chemin des Colmbettes
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

R. Forax

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600 2000

FEB 19 2002

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference H25798C1MLR	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01365	International filing date (day/month/year) 19 May 2000 (19.05.00)	Priority date (day/month/year) 19 May 1999 (19.05.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/05		
Applicant PROMINDUS (ACTIONS PROMOTIONNELLES DANS L'INDUSTRIE ET LE COMMERCE)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06 December 2000 (06.12.00)	Date of completion of this report 26 February 2001 (26.02.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01365

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-6 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-10 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/01365

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-10	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

None of the prior art documents describes a pharmaceutical composition containing phloroglucinol either as a buffered solution having a pH of between 3 and 7 or as a solid medium enabling a pH of between 3 and 7 to be obtained when in solution.

Furthermore, the technical effect obtained by means of such buffered compositions, namely, the potentiation of the antispasmodic activity of phloroglucinol, is in no way suggested in the available prior art and therefore involves an inventive step.

The present invention is industrially applicable.

As a result, the present application fulfils the requirements of PCT Article 33(2), (3) and (4).

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire H25798C1MLR	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 01365	Date du dépôt international (jour/mois/année) 19/05/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 19/05/1999
Déposant PROMINDUS		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/01365

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/05 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 17064 A (BOULOUIMIE COLETTE ;COLLIERE LAURENCE (FR); BREUL THIERRY (FR); SAN) 15 mai 1997 (1997-05-15) page 6, ligne 14 - ligne 36; revendications 1-8 page 9, ligne 1 - ligne 9 ---	1-6, 10
A	FR 2 722 408 A (VACHER DOMINIQUE) 19 janvier 1996 (1996-01-19) page 1, ligne 8 - ligne 10 page 5, ligne 1 - ligne 7; exemple 1 ---	1-5, 10
A	EP 0 643 962 A (LAFON LABOR) 22 mars 1995 (1995-03-22) page 4, ligne 1 - ligne 29; revendications; exemples ---	1-3
	-/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 août 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Marttin, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/ISA/210 00/01365

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'Indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 92 02209 A (AIACHE JEAN MARC) 20 février 1992 (1992-02-20) exemple 4 ----	1-3
A	FR 784 M (L. LAFON) 4 septembre 1961 (1961-09-04) revendications ----	1-3
A	FR 1 569 456 A (ORYSMONDE) 30 mai 1969 (1969-05-30) page 1, ligne 30 - ligne 38; exemples 3,5-7,10 page 2, ligne 6 - ligne 10 page 3, ligne 1 - ligne 7 page 13, ligne 15 - ligne 17 -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01365

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9717064	A	15-05-1997	FR 2740686 A	09-05-1997
			AU 713383 B	02-12-1999
			AU 7499096 A	29-05-1997
			BR 9611367 A	23-02-1999
			CA 2234140 A	15-05-1997
			CN 1203527 A	30-12-1998
			CZ 9801231 A	15-07-1998
			EP 0858325 A	19-08-1998
			HU 9900016 A	28-06-1999
			JP 11507945 T	13-07-1999
			NO 981967 A	30-06-1998
			NZ 321616 A	29-04-1999
			PL 326451 A	28-09-1998
			SK 52598 A	07-10-1998
FR 2722408	A	19-01-1996	AU 2984395 A	16-02-1996
			EP 0725631 A	14-08-1996
			WO 9602237 A	01-02-1996
EP 0643962	A	22-03-1995	FR 2709959 A	24-03-1995
			JP 7149629 A	13-06-1995
WO 9202209	A	20-02-1992	FR 2665357 A	07-02-1992
			AT 127015 T	15-09-1995
			DE 69112629 D	05-10-1995
			DE 69112629 T	04-04-1996
			DK 542824 T	18-12-1995
			EP 0542824 A	26-05-1993
			ES 2077241 T	16-11-1995
			GR 3018124 T	29-02-1996
			HK 26997 A	06-03-1997
			JP 5509104 T	16-12-1993
			US 5362498 A	08-11-1994
FR 784	M		NONE	
FR 1569456	A	30-05-1969	CH 486851 A	15-03-1970
			DE 1767947 A	29-04-1971
			DK 141893 B	14-07-1980
			ES 355728 A	01-04-1970
			FI 51544 B	01-11-1976
			FI 750766 A	17-03-1975
			FR 8073 M	15-07-1970
			SE 361256 B	29-10-1973
			BE 717212 A	02-12-1968
			GB 1227744 A	07-04-1971

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 28 FEB 2001

WIPO



PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire MLR/3H25798/1WO	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01365	Date du dépôt international (jour/mois/année) 19/05/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 19/05/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/05		
Déposant PROMINDUS		

<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent feuilles.</p>
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 06/12/2000	Date d'achèvement du présent rapport 26.02.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Deck, A N° de téléphone +49 89 2399 8432 

RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/01365

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17).*) :

Description, pages:

1-6 version initiale

Revendications, N°:

1-10 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01365

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-10
	Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

Concernant la section V:

Aucun document de l'art antérieur ne décrit une composition pharmaceutique comprenant du phloroglucinol, soit en solution tamponnée à pH entre 3 et 7, soit en milieu solide permettant l'obtention d'un pH entre 3 et 7 lors de la mise en solution.

En outre, l'effet technique obtenu par de telles compositions tamponnées, à savoir la potentialisation de l'activité antispasmodique du phloroglucinol, n'est aucunement suggéré dans l'art antérieur disponible et présente donc une activité inventive.

La mise en oeuvre de la présente invention est industriellement applicable.

Ainsi la présente demande remplit les conditions énoncées dans l'Article 33 (2), (3) et (4) PCT.

Compositions pharmaceutiques, destinées à l'administration par voie orale de phloroglucinol et leur préparation.

La présente invention a pour objet des compositions pharmaceutiques, destinées à l'administration par voie orale de phloroglucinol (1,3,5-trihydroxy benzène) et leur préparation. Lesdites compositions, originales, sont intéressantes, en ce qu'en leur sein, l'activité antispasmodique du phloroglucinol (activité antispasmodique sur les fibres musculaires lisses) est potentialisée.

Ladite activité antispasmodique dudit phloroglucinol est connue depuis 1961 (on peut notamment se référer à Debray et al., THERAPIE, 1961, 16, pages 978 à 990 et Cahen et al., THERAPIE, 1962, page 17). Ainsi, le phloroglucinol est-il utilisé dans le traitement des manifestations spasmodiques et douloureuses des voies urinaires, des voies biliaires, des voies digestives et de la sphère gynécologique. Il est, à ce jour, administré, par voie orale, sous forme de comprimés ou de lyophilisats, par voie rectale, sous forme de suppositoires, ou par voie injectable (I.M. ou I.V.). Pour l'administration par voie orale, les lyophilisats sont généralement préférés dans la mesure où ils exhibent une biodisponibilité plus rapide et plus complète que les comprimés. Lesdits lyophilisats sont plus rapidement actifs. La posologie usuelle du phloroglucinol, par voie orale, est généralement de 160 mg, par prise de deux comprimés ou lyophilisats.

Dans un tel contexte, la Demanderesse propose présentement une forme galénique originale pour l'administration, par voie orale, dudit phloroglucinol. Ladite forme galénique originale peut se décliner selon de nombreuses variantes. Elle peut être *per se* nouvelle (voir, par exemple, les comprimés, granulés ou poudres effervescents décrits plus avant dans le présent texte) ou elle peut consister en une forme galénique classique modifiée (voir, par exemple, les comprimés ou lyophilisats décrits plus avant dans le présent texte). Quelle que soit sa forme de réalisation, ladite forme galénique est, de façon caractéristique, tamponnée à un pH compris entre 3 et 7.

Ainsi, selon son principal objet, la présente invention concerne-t-elle, des compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale de phloroglucinol, caractérisées en ce que, liquides, elles renferment un système les tamponnant à un pH compris entre 3 et 7 ou en ce que, solides, elles renferment un système susceptible d'exercer, lors de leur mise en milieu aqueux, un effet tampon entre pH 3 et pH 7.

La composition des compositions pharmaceutiques de l'invention est, de façon caractéristique, telle qu'elle exerce un effet tampon, dans la zone de pH énoncée ci-dessus, zone de pH, délimitée par lesdites valeurs pH 3 et pH 7, qui inclut lesdites valeurs pH 3 et pH 7. L'exercice dudit effet tampon dans ladite zone
5 de pH ($3 \leq \text{pH} \leq 7$) est bien évidemment compatible avec la stabilité du principe actif intervenant : le phloroglucinol (ce composé, oxydable en milieu alcalin, ne doit pas en effet être exposé à des pH > 7) ; il permet de diminuer l'acidité gastrique et de façon tout à fait surprenante il potentialise l'activité antispasmodique dudit phloroglucinol. Ainsi, des comprimés effervescents
10 tamponnés au sens de l'invention se sont-ils révélés quasi aussi efficaces qu'une injection intramusculaire et des lyophilisats oraux tamponnés au sens de l'invention se sont-ils aussi révélés plus efficaces que des lyophilisats oraux de l'art antérieur (non tamponnés).

Avantageusement, les compositions pharmaceutiques de l'invention
15 sont tamponnées à un pH compris entre 4 et 6 ($4 \leq \text{pH} \leq 6$).

On a déjà vu ci-dessus que lesdites compositions pharmaceutiques, tamponnées au sens de l'invention, peuvent exister sous diverses formes. Elles peuvent notamment se présenter sous des formes liquides (directement tamponnées à un pH adéquat) telles des solutés, des suspensions, des sirops ou
20 sous des formes solides (qui développeront l'effet tampon, lors de leur prise, dans un liquide, généralement de l'eau, ou suite à leur prise, dans l'estomac) telles des comprimés (effervescents ou non, avantageusement effervescents, voir plus loin), des gélules, des poudres (effervescentes ou non, avantageusement effervescentes, voir plus loin), des granulés (effervescents ou non, avantageusement effervescents,
25 voir plus loin), des lyophilisats. Cette liste n'est pas exhaustive...

L'homme du métier, spécialiste de la galénique, saura, en tout état de cause, formuler le phloroglucinol, notamment sous l'une ou l'autre des formes unitaires listées ci-dessus, avec un système adéquat, responsable de l'effet tampon recherché. De telles formes unitaires (comprimés par exemple, et notamment
30 comprimés classiques, comprimés à double noyau, comprimés effervescents) constituent évidemment, avantageusement, l'essentiel des compositions pharmaceutiques de l'invention. Il ne saurait toutefois être totalement exclu du cadre de l'invention, les compositions pharmaceutiques à au moins deux composants séparés (un composant renfermant au moins le principe actif, d'une
35 part, un autre composant renfermant au moins le système générateur de l'effet tampon désiré, d'autre part) ; composants séparés à administrer conjointement.

Dans le cadre d'un mode de réalisation préféré de l'invention, ledit système, responsable de l'effet tampon, comprend l'association d'au moins un acide organique et/ou d'au moins un sel d'acide organique avec au moins une base forte et/ou au moins un sel d'une base forte.

5 Dans le cadre de ce mode de réalisation préféré, ledit acide organique est avantageusement choisi parmi les acides citrique, tartrique, malique, lactique, acétique, glutarique, benzoïque et adipique ou/et ladite base intervient sous la forme de bicarbonate de sodium, de carbonate de sodium, de carbonate de calcium, de carbonate de magnésium, d'hydroxyde de sodium, d'hydroxyde de
10 potassium, de bicarbonate de potassium ou de carbonate de potassium.

De façon particulièrement avantageuse, les compositions pharmaceutiques de l'invention consistent en des formes galéniques solides effervescentes ; elles se présentent notamment sous la forme de comprimés effervescents, de granulés effervescents ou de poudres effervescentes. Dans le
15 cadre de cette variante avantageuse, le même système est généralement et opportunément responsable de l'effet tampon recherché et de l'effervescence.

Selon l'invention, les comprimés effervescents de phloroglucinol sont tout particulièrement préférés. De tels comprimés se sont révélés plus efficaces que les lyophilisats oraux de l'art antérieur et de surcroît, leur fabrication est moins
20 coûteuse que celle desdits lyophilisats oraux.

De tels comprimés sont susceptibles de renfermer les associations acide(s) organique(s) et/ou sel(s) d'acide organique/base(s) forte(s) et/ou sel(s) de base forte définies ci-dessus. Avantageusement, ils renferment la combinaison acide citrique/bicarbonate de sodium.

25 Il est donc du mérite des inventeurs d'avoir établi que l'effet tampon précisé ci-dessus potentialise l'activité antispasmodique du phloroglucinol et de proposer de nouvelles formes galéniques dudit phloroglucinol à activité antispasmodique potentialisée, notamment des formes effervescentes.

La préparation des compositions pharmaceutiques de l'invention, telles
30 que décrites ci-dessus, constitue le second objet de ladite invention. Ladite préparation est une préparation de forme galénique tamponnée. De façon caractéristique, elle comprend la formulation du phloroglucinol, sous forme liquide, avec un système tamponnant ladite forme liquide à un pH compris entre 3 et 7 (avantageusement, entre 4 et 6) ou, sous forme solide, avec un système
35 susceptible d'exercer, lors de la mise en milieu aqueux de ladite forme solide, un effet tampon entre pH 3 et pH 7 (avantageusement, entre pH 4 et pH 6).

On a déjà indiqué que ladite préparation ne devrait pas soulever de quelconque problème à un homme du métier spécialiste de galénique.

A toutes fins utiles, on se propose de préciser ci-après, à titre purement illustratif, un mode opératoire avantageux de préparation de comprimés effervescents de phloroglucinol.

Le principe actif, phloroglucinol dihydraté, est tout d'abord mélangé avec le système responsable, à la fois, de l'effervescence et de l'effet tampon recherché : acide citrique + bicarbonate de sodium. Audit mélange, il est avantageusement ajouté de faibles quantités d'additifs, type lubrifiant (benzoate de sodium, par exemple) et/ou conservateur et/ou édulcorant (saccharose sodique, par exemple) ...

Le mélange de poudres résultant est tamisé puis granulé avec un solvant hydroalcoolique. Les granulés obtenus sont, successivement, séchés, calibrés. On met alors en oeuvre un contrôle de leur taux d'humidité résiduelle. Ils sont finalement lubrifiés puis comprimés pour être agglomérés sous la forme de comprimés. Lesdits comprimés sont ensuite conditionnés dans leur emballage primaire.

Ce procédé de fabrication de comprimés effervescents n'est pas *per se* nouveau. Il est original en ce qu'il est mis en oeuvre avec du phloroglucinol.

A titre purement illustratif, on peut encore préciser ci-après la composition pondérale d'un comprimé effervescent de l'invention :

Phloroglucinol (dihydrate)	80,0 mg
Acide citrique	297,2 mg
Bicarbonate de sodium	362,6 mg
Benzoate de sodium	15,2 mg.

Dissous dans un verre d'eau, un tel comprimé génère une solution tamponnée à pH = 4,5.

On se propose enfin d'illustrer l'intérêt de la présente invention en présentant ci-après des résultats comparatifs de tests pharmacologiques.

Au cours desdits tests, l'activité antispasmodique de différentes formes galéniques du phloroglucinol a été évaluée à l'aide du test de SIEGMUND. On rappelle ci-après brièvement, le principe de ce test, familier à l'homme du métier.

Le syndrome douloureux provoqué par l'injection intrapéritonéale de 0,25 ml d'une solution de phénylbenzoquinone chez la souris se caractérise par des mouvements d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale, que l'on comptabilise pendant un laps de temps de 30 min, à

partir de l'expiration des 15 min qui suivent l'administration de ladite phénylbenzoquinone. Un effet antispasmodique se manifeste par une réduction du nombre de ces mouvements. Pour chaque test, la substance à l'étude est administrée, par voie intragastrique ou autre, 30 min avant l'administration de
5 ladite phénylbenzoquinone.

. Une première étude a été réalisée sur trois lots de souris.

Un comprimé effervescent de l'invention, dosé à 80 mg de phloroglucinol, a été dissous dans de l'eau distillée de façon à ce que la dose de
10 100 mg/kg ait été administrée sous un volume de 20 ml/kg, à l'aide d'une sonde oesophagienne (Lot A de l'invention).

Les témoins (Lot B) ont reçu de l'eau distillée sous un même volume.

On a préparé une solution aqueuse au même dosage à partir de lyophilisats oraux (Lyoc) de l'art antérieur. Elle a été administrée dans les mêmes
15 conditions (Lot C).

Les résultats obtenus ont été exprimés, en pourcentage de protection contre le spasme induit par la phénylbenzoquinone, par rapport aux témoins. Ils sont indiqués ci-après :

Lot A : Lyoc : 28 % (non significatif par rapport aux témoins (Lot B))

20 Lot C : Composé effervescent : 47 % (significatif à $p > 0,001$).

Le comprimé effervescent exhibe une activité antispasmodique nettement supérieure à celle du lyophilisat oral.

. Dans des conditions similaires, évidemment comparatives, on a
25 évalué ledit pourcentage d'inhibition du spasme, par rapport à un lot témoin, à différents dosages (40 mg/kg, 80 mg/kg et 160 mg/kg), du phloroglucinol (dihydraté) formulé :

- sous forme de lyophilisat oral : LYOC (art antérieur),
- sous forme de soluté injectable : I.M. (art antérieur),
- 30 - sous forme de comprimé effervescent : EFFERV. (invention),
- sous forme de lyophilisat oral tamponné : LYOC' (invention) ; dans ce quatrième cas, on a en fait mis en oeuvre un artifice. Un lyophilisat de l'art antérieur (LYOC) a été mis en solution dans de l'eau distillée et tamponné par de l'acide citrique et du bicarbonate de sodium de
35 manière à obtenir un pH de 5 (LYOC').

Les résultats obtenus sont exprimés, comme ci-dessus, dans le tableau ci-après :

	Pourcentage d'inhibition du spasme		
	40 mg/kg	80 mg/kg	160 mg/kg
LYOC	6	24	34*
I.M.	12	43***	59***
EFFERV.	20	43***	53***
LYOC'			45***

* p = 0,05

*** p = 0,001

5

L'analyse statistique réalisée entre LYOC et I.M. ou EFFERV. à 80 mg montre une différence hautement significative p = 0,001.

L'analyse statistique réalisée entre LYOC et I.M. ou EFFERV. à 160 mg montre une différence hautement significative p = 0,01.

10 L'analyse statistique réalisée entre I.M. et EFFERV. à 160 mg montre que la différence n'est pas significative.

L'analyse statistique réalisée entre LYOC et LYOC' à 160 mg montre une différence statistiquement significative p = 0,05.

15 L'analyse statistique réalisée entre EFFERV. et LYOC' à 160 mg montre une différence non significative.

A la considération des chiffres dudit tableau, on ne manque pas de saisir tout l'intérêt de la présente invention.

Revendications

1. Compositions pharmaceutiques, destinées à l'administration par voie orale de phloroglucinol, caractérisées en ce que, liquides, elles renferment un système
5 les tamponnant à un pH compris entre 3 et 7 ou en ce que, solides, elles renferment un système susceptible d'exercer, lors de leur mise en milieu aqueux, un effet tampon entre pH 3 et pH 7.
2. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 1, caractérisées en ce que ledit pH tampon est compris entre 4 et 6.
- 10 3. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous la forme de solutés, de suspensions, de sirops ou sous la forme de comprimés, de gélules, de poudres, de granulés, de lyophilisats.
4. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications
15 1 à 3, caractérisées en ce que ledit système, responsable de l'effet tampon, comprend l'association d'au moins un acide organique et/ou d'au moins un sel d'acide organique avec au moins une base forte et/ou au moins un sel d'une base forte.
5. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 4, caractérisées en
20 ce que ledit acide organique est choisi parmi les acides citrique, tartrique, malique, lactique, acétique, glutarique, benzoïque et adipique.
6. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 4 ou 5, caractérisées en ce que ladite base intervient sous la forme de bicarbonate de sodium, de carbonate de sodium, de carbonate de calcium, de carbonate de
25 magnésium, d'hydroxyde de sodium, d'hydroxyde de potassium, de bicarbonate de potassium ou de carbonate de potassium.
7. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous la forme de préparations galéniques solides effervescentes.
- 30 8. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous la forme de comprimés effervescents.
9. Compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisées en ce qu'elles se présentent sous la forme de comprimés
35 effervescents renfermant de l'acide citrique et du bicarbonate de sodium.

10. Procédé de préparation de compositions pharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend la formulation du phloroglucinol, sous forme liquide, avec un système tamponnant ladite forme liquide à un pH compris entre 3 et 7 ou, sous forme solide, avec un système susceptible d'exercer, lors de la mise en milieu aqueux de ladite forme solide, un effet tampon entre pH 3 et pH 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PC...R 00/01365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/05 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 17064 A (BOULLOUMIE COLETTE ;COLLIERE LAURENCE (FR); BREUL THIERRY (FR); SAN) 15 May 1997 (1997-05-15) page 6, line 14 - line 36; claims 1-8 page 9, line 1 - line 9 ---	1-6, 10
A	FR 2 722 408 A (VACHER DOMINIQUE) 19 January 1996 (1996-01-19) page 1, line 8 - line 10 page 5, line 1 - line 7; example 1 ---	1-5, 10
A	EP 0 643 962 A (LAFON LABOR) 22 March 1995 (1995-03-22) page 4, line 1 - line 29; claims; examples ---	1-3
A	WO 92 02209 A (AIACHE JEAN MARC) 20 February 1992 (1992-02-20) example 4 ---	1-3
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 2000

Date of mailing of the international search report

07/09/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/01365

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 784 M (L. LAFON) 4 September 1961 (1961-09-04) claims ---	1-3
A	FR 1 569 456 A (ORYSMONDE) 30 May 1969 (1969-05-30) page 1, line 30 - line 38; examples 3,5-7,10 page 2, line 6 - line 10 page 3, line 1 - line 7 page 13, line 15 - line 17 -----	1-3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. internationale No

PC 00/01365

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K31/05 A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 17064 A (BOULOUIMIE COLETTE ;COLLIERE LAURENCE (FR); BREUL THIERRY (FR); SAN) 15 mai 1997 (1997-05-15) page 6, ligne 14 - ligne 36; revendications 1-8 page 9, ligne 1 - ligne 9	1-6, 10
A	FR 2 722 408 A (VACHER DOMINIQUE) 19 janvier 1996 (1996-01-19) page 1, ligne 8 - ligne 10 page 5, ligne 1 - ligne 7; exemple 1	1-5, 10
A	EP 0 643 962 A (LAFON LABOR) 22 mars 1995 (1995-03-22) page 4, ligne 1 - ligne 29; revendications; exemples	1-3
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

31 août 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

07/09/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Marttin, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

en...de Internationale No

PCT/FR 00/01365

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 92 02209 A (AIACHE JEAN MARC) 20 février 1992 (1992-02-20) exemple 4 ---	1-3
A	FR 784 M (L. LAFON) 4 septembre 1961 (1961-09-04) revendications ---	1-3
A	FR 1 569 456 A (ORYSMONDE) 30 mai 1969 (1969-05-30) page 1, ligne 30 - ligne 38; exemples 3,5-7,10 page 2, ligne 6 - ligne 10 page 3, ligne 1 - ligne 7 page 13, ligne 15 - ligne 17 -----	1-3

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Der. Internationale No

PCT/FR 00/01365

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date d publication
WO 9717064	A	15-05-1997	FR 2740686 A	09-05-1997
			AU 713383 B	02-12-1999
			AU 7499096 A	29-05-1997
			BR 9611367 A	23-02-1999
			CA 2234140 A	15-05-1997
			CN 1203527 A	30-12-1998
			CZ 9801231 A	15-07-1998
			EP 0858325 A	19-08-1998
			HU 9900016 A	28-06-1999
			JP 11507945 T	13-07-1999
			NO 981967 A	30-06-1998
			NZ 321616 A	29-04-1999
			PL 326451 A	28-09-1998
			SK 52598 A	07-10-1998
FR 2722408	A	19-01-1996	AU 2984395 A	16-02-1996
			EP 0725631 A	14-08-1996
			WO 9602237 A	01-02-1996
EP 0643962	A	22-03-1995	FR 2709959 A	24-03-1995
			JP 7149629 A	13-06-1995
WO 9202209	A	20-02-1992	FR 2665357 A	07-02-1992
			AT 127015 T	15-09-1995
			DE 69112629 D	05-10-1995
			DE 69112629 T	04-04-1996
			DK 542824 T	18-12-1995
			EP 0542824 A	26-05-1993
			ES 2077241 T	16-11-1995
			GR 3018124 T	29-02-1996
			HK 26997 A	06-03-1997
			JP 5509104 T	16-12-1993
			US 5362498 A	08-11-1994
FR 784	M		AUCUN	
FR 1569456	A	30-05-1969	CH 486851 A	15-03-1970
			DE 1767947 A	29-04-1971
			DK 141893 B	14-07-1980
			ES 355728 A	01-04-1970
			FI 51544 B	01-11-1976
			FI 750766 A	17-03-1975
			FR 8073 M	15-07-1970
			SE 361256 B	29-10-1973
			BE 717212 A	02-12-1968
			GB 1227744 A	07-04-1971

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/01365

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9717064 A	15-05-1997	FR 2740686 A	09-05-1997
		AU 713383 B	02-12-1999
		AU 7499096 A	29-05-1997
		BR 9611367 A	23-02-1999
		CA 2234140 A	15-05-1997
		CN 1203527 A	30-12-1998
		CZ 9801231 A	15-07-1998
		EP 0858325 A	19-08-1998
		HU 9900016 A	28-06-1999
		JP 11507945 T	13-07-1999
		NO 981967 A	30-06-1998
		NZ 321616 A	29-04-1999
		PL 326451 A	28-09-1998
		SK 52598 A	07-10-1998
FR 2722408 A	19-01-1996	AU 2984395 A	16-02-1996
		EP 0725631 A	14-08-1996
		WO 9602237 A	01-02-1996
EP 0643962 A	22-03-1995	FR 2709959 A	24-03-1995
		JP 7149629 A	13-06-1995
WO 9202209 A	20-02-1992	FR 2665357 A	07-02-1992
		AT 127015 T	15-09-1995
		DE 69112629 D	05-10-1995
		DE 69112629 T	04-04-1996
		DK 542824 T	18-12-1995
		EP 0542824 A	26-05-1993
		ES 2077241 T	16-11-1995
		GR 3018124 T	29-02-1996
		HK 26997 A	06-03-1997
		JP 5509104 T	16-12-1993
		US 5362498 A	08-11-1994
FR 784 M		NONE	
FR 1569456 A	30-05-1969	CH 486851 A	15-03-1970
		DE 1767947 A	29-04-1971
		DK 141893 B	14-07-1980
		ES 355728 A	01-04-1970
		FI 51544 B	01-11-1976
		FI 750766 A	17-03-1975
		FR 8073 M	15-07-1970
		SE 361256 B	29-10-1973
		BE 717212 A	02-12-1968
		GB 1227744 A	07-04-1971